

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-224293

(43) 公開日 平成8年(1996)9月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 15/44			A 6 1 L 15/03	
A 6 1 K 9/70	3 0 4		A 6 1 K 9/70	3 0 4
31/725			31/725	
31/73	ACA		31/73	ACA

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平7-55266

(22) 出願日 平成7年(1995)2月21日

(71) 出願人 591049675

サンファイブ株式会社

鳥取県鳥取市湖山町東5丁目133番地

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 米田 敏和

鳥取県鳥取市湖山町東5丁目133番地サン

ファイブ株式会社内

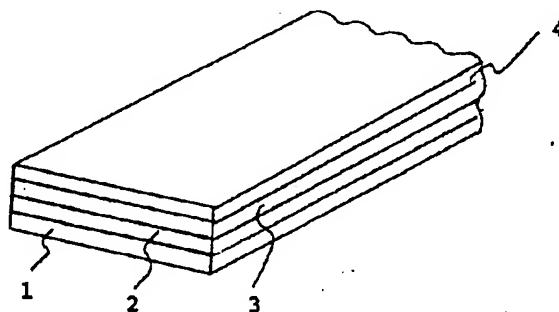
(74) 代理人 弁理士 高木 六郎 (外1名)

(54) 【発明の名称】 創傷治療用多層体

(57) 【要約】

【目的】 創傷治療用多層体及びその製造方法を提供する。

【構成】 キトサン、アルギン酸、キチン及び支持体を順次重ね合わせた構造を有する創傷治療用多層体及びその製造方法である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 キトサン、アルギン酸、キチン及び支持体を順次重ね合わせて成る、創傷治療用多層体。

【請求項 2】 キトサンが綿状キトサン、アルギン酸が不織布状アルギン酸金属塩、及びキチンが綿状又はスポンジ状キチンである請求項 1 記載の創傷治療用多層体。

【請求項 3】 支持体がアルミガーゼである請求項 1 又は 2 記載の創傷治療用多層体。

【請求項 4】 キトサン、アルギン酸、キチン及び支持体を順次重ね合わせることを特徴とする創傷治療用多層体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はキトサン、アルギン酸、キチン及び支持体を順次重ね合わせて成る創傷治療用多層体及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 生体が組織欠損を伴う損傷を被った場合の創傷治癒過程は、まず受傷直後より損傷部に白血球、マクロファージ等の炎症細胞が集まることにより炎症反応が開始される。損傷部に集まった炎症細胞によって細菌や壊死組織が貪食除去されることにより、創の清浄化が行われる。次に血管の新生と共に線維芽細胞の増殖が始まり、皮下組織の再生が起こる。最後に表皮の再生が行われることにより創傷が治癒する。この様に創傷治癒の過程においては種々の局面が存在する。

【0003】 キチンはカニ、エビの甲殻、イカの軟甲や昆虫類の外骨格あるいは、きのこや菌類の細胞壁などに存在する N-アセチル-D-グルコサミンが多数結合した天然高分子であり、キトサンはその脱アセチル化物である。近年、キチン、キトサンが創傷治癒促進効果を有することが明らかとなり、創傷治療剤としての多種の応用が試みられている（特公平 5-4369 号公報、特開平 5-92925 号公報）。一方アルギン酸は昆布等から抽出されるマンヌロン酸とグルロン酸を構成単位とする天然高分子であり、その金属塩は止血作用及び粘膜保護作用を有することから、アルギン酸塩繊維を布状に加工した創傷被覆剤が実用に供されている（英国、Britcair 社製造、商品名：Kaltostat）。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、これらの創傷治療剤及び創傷被覆剤に使用されているキチン、キトサン及びアルギン酸はそれぞれ単独で使用されており、創傷治療過程のある局面ではそれぞれの特性を発揮するが、種々の局面が存在する創傷治癒過程全体において効果を発揮しうるものではなかった。

【0005】 キチン、キトサン及びアルギン酸はそれぞれ創傷に対し、異なった特異な効果を有するが、上記のような創傷治癒過程全体を通して優れた創傷治癒促進効果を発揮しうる治療剤は従来存在しなかった。本発明者

らは、鋭意検討を進めた結果、以下に示す一体化構成により上記の効果を示すことを見出し本発明を完成した。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、キトサン、アルギン酸、キチン及び支持体を順次重ね合わせたラミネート構造を有する創傷治療用多層体、キトサンが綿状キトサン、アルギン酸が不織布状アルギン酸金属塩、キチンが綿状又はスポンジ状キチンである前記創傷治療用多層体、支持体がアルミガーゼである前記創傷治療用多層体、およびこれら創傷治療用多層体の製造方法である。

【0007】 すなわち、本発明は創傷面に接触する第 1 層にキトサン、第 1 層に接する第 2 層にアルギン酸、第 3 層にキチン、最外層を支持体とした創傷治療用多層体である。

【0008】 図 1 は本発明の一例を示す一部切欠斜視図であり、図 2 は拡大縦断面図である。これらの図において、1 はキトサン、2 はアルギン酸、3 はキチン、そして 4 は支持体である。

【0009】 本発明に使用するキチンとは、構成単糖として N-アセチル-D-グルコサミンと D-グルコサミンを有し、且つ D-グルコサミンの割合が 30% 以下のもの、又は N-アセチル-D-グルコサミンのみからなる多糖であり、カニ、エビの甲殻、イカの軟甲や昆虫類の外骨格あるいは、きのこや菌類の細胞壁等より得られるものである。

【0010】 カニ、エビの甲殻、イカの軟甲や昆虫類の外骨格あるいは、きのこや菌類の細胞壁等からキチンを分離するには、これらの原料を水酸化ナトリウム及び塩酸で処理し、蛋白質及び灰分を除去する方法が挙げられる。

【0011】 本発明に使用するキトサンとは前記キチンを高濃度のアルカリ溶液で処理して脱アセチル化したもので、構成単糖として N-アセチル-D-グルコサミンと D-グルコサミンを有し、且つ D-グルコサミンの割合が 70% 以上のもの、あるいは D-グルコサミンのみからなるものである。

【0012】 また、本発明に使用するアルギン酸とはマンヌロン酸とグルロン酸を構成単位とし、昆布等の褐藻類から炭酸ナトリウムで抽出されるものであり、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩も使用できる。

【0013】 第 1 層に使用するキトサンの形状は、繊維状、綿状、スポンジ状、不織布状、フィルム状等、創傷面に物理的な刺激を与えない柔軟な層を形成するものであればいかなる形状のものでも使用できるが、中でも綿状のものが好適である。綿状キトサンの製造方法としては例えば特開平 5-92925 号公報に開示される方法を挙げることができる。すなわち紡糸することによって得たキトサン糸を約 1~4 cm の長さにかットし、ミキ

サーで処理することにより繊維をほぐして綿状に加工する方法である。

【0014】キトサン層の厚さは特に限定されず、使用される創傷の種類に応じて任意に決めることができるが、一般には0.01~2.0 mmであり、好ましくは0.03~1.0 mm、より好ましくは0.05~0.5 mmである。

【0015】第2層に用いるアルギン酸は通常ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等との金属塩を形成しているが、中でもカルシウム塩及びマグネシウム塩のものを使用するのが最も好ましい。またアルギン酸の形状は繊維状、綿状、スポンジ状、不織布状、フィルム状等、創傷面に物理的な刺激を与えない柔軟な層を形成するものであればいかなる形状のものでも使用できるが、中でも不織布状のものを使用するのが最も好ましく、市販のアルギン酸不織布を用いることもできる。アルギン酸不織布の製造方法としては、例えば紡糸することによって得たアルギン酸の金属塩糸を4~6 cmにカットし、パンチング機で不織布状に整形する方法を挙げることができる。

【0016】アルギン酸層の厚さは特に限定されず、使用される創傷の種類に応じて任意に決めることができるが、一般には0.01~5.0 mmであり、好ましくは0.1~3.0 mm、より好ましくは0.3~2.0 mmである。

【0017】第3層に使用するキチンの形状は、繊維状、綿状、スポンジ状、不織布状、フィルム状等、創傷面に物理的な刺激を与えない柔軟な層を形成するものであればいかなる形状のものでも使用できるが、中でも綿状及びスポンジ状のものが最も好適である。綿状及びスポンジ状キチンの製造方法としては例えば特開平5-92925号公報に開示される方法を挙げることができる。すなわちキチンを粉碎機にて粉碎することによって短繊維状のキチンの集合体（綿状キチン）を得る方法及びキチンの水分散液を真空凍結乾燥することによってスポンジ状のキチンを得る方法である。

【0018】キチン層の厚さは特に限定されず、使用される創傷の種類に応じて任意に決めることができるが、一般には0.01~5.0 mmであり、好ましくは0.1~3.0 mm、より好ましくは0.3~2.0 mmである。

【0019】最外層の支持体はポリプロピレン、ポリエステル、アクリル、セルロース等の不織布、織布、スポンジ又はガーゼなどの第1層~第3層を積層でき、体液を吸収できるものであれば特に限定されないが、好ましいものとしては例えば市販のアルミガーゼを挙げることができ、ナースパン（ヘルス株式会社製造）として入手できる。

【0020】本発明の治療用多層体は、キトサン綿の水分散液をシート状の濾過材にて濾過することにより濾過材上にキトサン綿の単層を形成させた後、キトサン層をアルギン酸の不織布上に移し取り、キトサン-アルギン酸複合体を製造する。一方トレイの底に支持体を敷き、

支持体の上にキチン分散液を流し込むことによって、支持体層の上にキチン分散液層を形成し、更にこの上に先に製造したキトサン-アルギン酸複合体をアルギン酸層とキチン分散液層が接するように乗せ、凍結乾燥し、各層間の絡まり及び水素結合を生成させて各層を一体化することによって製造することができる。

【0021】あるいはヌツェにシート状の濾過材を敷き、更にその濾過材の上に支持体を敷き、支持体の上にキチン分散液を流し込み、吸引濾過することによって支持体層の上にキチン層を形成した後、上記と同様にして製造したキトサン-アルギン酸複合体をアルギン酸層とキチン層が接するように乗せることにより積層体を形成させた後、エタノール、メタノール、アセトン等の低沸点水可溶性有機溶媒溶液を吸引濾過して積層体中を通過させることにより積層体中の水と低沸点水可溶性有機溶媒溶液を置換し、高温で圧縮して乾燥させることにより各層を一体化することによっても製造することができる。

【0022】

【発明の効果】本発明にかかる治療用多層体において第1層に用いられるキトサンは、白血球、マクロファージを遊走させ、活性化する作用を有している。従って、創傷面にキトサンが接すると遊走し、活性化した白血球、マクロファージによって細菌等の異物が効果的に処理され、創傷面の化膿等を効果的に防ぐことができる。また、キトサンには血管新生を伴った肉芽の増殖を促進する効果、止血効果、鎮痛効果も有する。

【0023】第2層に用いられるアルギン酸は止血効果及び粘膜保護効果を有している。第3層に用いられるキチンは表皮の再生を促進する効果及び鎮痛効果を有し、また再生された表皮はきれいである。

【0024】本発明においては、キトサン、アルギン酸、キチンが順次重ね合わされているが、これにより、まず、キトサンで創傷面の清浄化を行い、化膿を防止し、さらに肉芽の増殖を促進する。次にキチンにより表皮の再生が促進されるため創傷治療期間の短縮がはかられる。創傷治療過程でキトサンとキチンの役立つ時期が異なるが、両層の間に介在するアルギン酸層によりその時期を調整することができる。キトサン、キチン及びアルギン酸はいずれも生体内消化性を有し本発明にかかる創傷治療用多層体を一度貼着すれば長期間取り替える必要がない。

【0025】

【実施例】

実施例1

濾紙を30×25×5 cmの箱状に折り、ドレーンを有するアルミ製バットに置いた。キトサン綿0.8 gを水1500 mlに分散させ、その全量を箱状の濾紙に流し入れた。水を濾過した後、目付100 g/m²、厚み3 mmのアルギン酸不織布を乗せ、キトサン層をアルギン酸

不織布上に移し取り、キトサン-アルギン酸複合体を調製した。別にイカの軟甲より精製したフレーク状キチン 5.6g に水 700ml を加え、ミキサーで攪拌してキチン分散液を作製し、30×25×7cm のステンレス製トレーに敷いた、水で湿らせた後に硬く絞った 30×25×0.3cm のアルミガーゼ（ヘルス株式会社製造、商品名：ナースパン）の上にキチン分散液全量を流し込み、均一に広げた後、先に調製したキトサン-アルギン酸複合体をキチン層とアルギン酸層が接するように乗せた。このシートを凍結真空乾燥後、滅菌してキトサン層の厚みが約 0.07mm、アルギン酸層の厚みが約 1.5mm、キチン層の厚みが約 0.8mm の創傷治療用多層体を得た。

【0026】上記により製造した創傷治療用多層体を 10×15cm の大きさにカットし、86歳、男性の臀部に発生した褥瘡に使用したところ、使用開始後 15日目に創部の表皮化が見られ治癒した。治癒過程を通じて本剤の交換をする必要はなかった。

【0027】実施例 2

濾紙を 15×15cm の大きさに切断し、ステンレス製ヌッチェに敷き水で湿らせた。キトサン綿 0.8g を水 1500ml に分散させ、その内 400ml をヌッチェに流し入れ、キトサンを均一に分散させた後吸引濾過し、更に 100g/m²、厚み 3mm、15×15cm の大きさのアルギン酸不織布を乗せ、キトサン層をアルギン

酸不織布上に移し取り、キトサン-アルギン酸複合体を調製した。別にイカの軟甲より精製したキチンを粉碎機 ACM パルペライザ 10（ホソカワミクロン株式会社製）で粉碎して綿状としたキチン綿 2g にエタノール 1000ml を加え、ミキサーで攪拌してキチン分散液を作製し、15×15cm の大きさに切断したアルミガーゼ（ヘルス株式会社製造、商品名：ナースパン）の上にキチン分散液全量を流し込み、均一に広げた後吸引濾過し、先に調製したキトサン-アルギン酸複合体をキチン層とアルギン酸層が接するように乗せ、エタノール 300ml で 3回吸引濾過することにより積層シート中の水をエタノールで置換した。この積層シートを 135℃で 30秒間の 0.8kg/cm² プレスを 3回行って乾燥させた後滅菌してキトサン層の厚みが約 0.05mm、アルギン酸層の厚みが約 0.3mm、キチン層の厚みが約 0.3mm 創傷治療用多層体を得た。

【図面の簡単な説明】

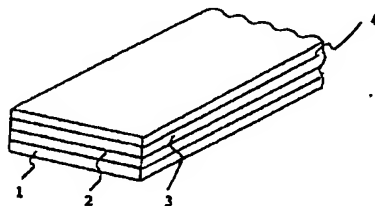
【図 1】創傷治療用多層体の一部切欠斜視図である。

【図 2】創傷治療用多層体の拡大縦断面図である。

【符号の説明】

- 1 キトサン
- 2 アルギン酸
- 3 キチン
- 4 支持体

【図 1】



【図 2】

